PARIJS

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HOTEL DIEU

ANNÉE 1973 N° 111

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DOCTORAT D'ÉTAT)

Par

Jean-Claude BECKER

Né le 21 Octobre 1948 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

"CELLULARITÉ" DU TISSU ADIPEUX DANS L'OBÉSITÉ CHEZ L'ENFANT
Étude Préliminaire des Facteurs de l'HYPERPLASIE ADIPOCYTAIRE

Président : Monsieur Henri BOUR, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HOTEL DIEU

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DOCTORAT D'ÉTAT)

Par

Jean-Claude BECKER

Né le 21 Octobre 1948 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

"CELLULARITÉ" DU TISSU ADIPEUX DANS L'OBÉSITÉ CHEZ L'ENFANT
Étude Préliminaire des Facteurs de l'HYPERPLASIE ADIPOCYTAIRE

Président : Monsieur Henri BOUR, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme.

A MARC, mon fils.

A mes parents, qu'ils trouvent un témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A mes soeurs.

A ma famille, à mes amis.

A P. DUFY, ma grand-mère, que je remercie pour ses encouragements, qu'elle soit assurée de mon affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548017_0034

Nous remercions Monsieur le Professeur BOUR qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

Nous remercions Monsieur le Professeur agrégé GUY-GRAND qui a inspiré et guidé cette thèse.

Nous remercions Madame le Docteur BERNFELD pour ses précieux conseils, son accueil chaleureux et son concours à la réalisation de ce travail.

Nous remercions Monsieur le Docteur SAUTIER pour sa collaboration technique.

A MES MAITRES,

Stagiaire :

Monsieur le Professeur BARIETY. In memoriam.

Etudiant Hospitalier :

Monsieur le Professeur BOUR.

Monsieur le Professeur BOUSSER.

Monsieur le Professeur COURY. In memoriam.

Monsieur le Professeur GRIVEAUX.

Monsieur le Docteur DEBRAY.

Monsieur le Docteur PILLOIS.

Stage Interné :

Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER.

Monsieur le Docteur HINAUT.

A Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER,

ma reconnaissance et mon profond respect.

I N T R O D U C T I O N

Depuis quelques années, on s'est intéressé, dans l'obésité, à la structure anatomique du tissu adipeux, c'est-à-dire, la taille des adipocytes qui le composent, et leur nombre.

Il ressort de ces études (2,3,4,15,18,20), que dans l'obésité, au moins chez l'adulte, on peut reconnaître plusieurs formes, quant aux caractéristiques du tissu adipeux :

- Des formes, dites hyperplasiques, où l'augmentation de la Masse Grasse est essentiellement liée à une augmentation du nombre des cellules.
- Des formes, dites hypertrophiques, où l'augmentation de la Masse Grasse est liée au fait qu'il existe un nombre normal de cellules, mais dans ce cas, la taille cellulaire est exagérée.
- Des formes mixtes, à la fois hyperplasiques et hypertrophiques.

L'intérêt de ces études découle d'un certain nombre de travaux physiologiques sur le tissu adipeux, aussi bien chez l'homme que chez le rat.

Les principales notions obtenues au cours de ces dernières années, sont les suivantes :

1 - L'activité métabolique d'un tissu quelconque, et du tissu adipeux en particulier, est d'autant plus importante qu'il a plus de cellules (21). Il est donc permis de penser qu'une hyperplasie du tissu adipeux devrait s'accompagner d'une augmentation de ses capacités métaboliques, notamment lipogénétiques, processus de stockage de l'énergie alimentaire sous forme de graisse. D'autre part, la capacité de stockage des graisses dépend du volume disponible, c'est-à-dire en définitive du nombre de cellules, puisqu'il apparait probable que la taille adipocytaire ne peut augmenter au-delà d'une certaine valeur limite, sans doute commune à tous les individus. Ces faits pourraient servir de base d'explication aux possibilités variables d'engraissement d'individus différents, de même qu'à la constatation que des apports caloriques relativement faibles sont susceptibles d'entraîner, chez certains individus à " haut rendement ", un bilan calorique excédentaire. Ainsi, les sujets hyperplasiques seraient dotés de capacités de synthèse et de stockage des graisses accrues.

2 - La seconde notion, tirée à la fois de l'étude chez le rat et de l'étude chez l'homme, est que le nombre d'adipocytes reste fixe à l'âge adulte,

et que toutes les variations de la Masse Grasse se produisant à cet âge s'effectuent seulement par une variation de la taille cellulaire et pas du nombre de cellules. La prise de poids à l'âge adulte conduit à des formes d'obésités hypertrophiques (24); et à l'inverse, si on fait maigrir un obèse adulte, sa Masse Grasse se trouve diminuée parallèlement à la taille de ses adipocytes. (2) Le nombre de cellules, dans les deux cas, ne varie pas. Par conséquent, si l'on a affaire à une forme d'obésité hyperplasique, chez un adulte, on a de fortes chances de moins le faire maigrir, et de le voir récidiver après amaigrissement.

D'où l'intérêt de l'étude du facteur hyperplasie, étant donné qu'il semble avoir une double conséquence dans l'obésité, à la fois :

- Physiopathologique et étiopathogénique, quant à la création de l'obésité.
- Et vraisemblablement pronostique et thérapeutique.

Dans cette optique, les conditions d'apparition d'une hyperplasie adipocytaire semblent donc devoir retenir l'attention.

Les données de la littérature permettent de dégager les notions suivantes :

1 - Chez le rat :

Les expériences de HIRSCH (19,21) semblent montrer que des manipulations diététiques lors du jeune âge sont susceptibles de faire varier le nombre définitif d'adipocytes de l'organisme adulte. Une suralimentation lors de l'allaitement permet d'obtenir des rats plus gros dont la grais-

se épididymaire contient plus de cellules que des témoins; ces modifications, acquises dès l'époque du sevrage, persistent à l'âge adulte en dépit d'une alimentation normale. A l'inverse, une sous-alimentation à la même époque entraîne une réduction du nombre des adipocytes.

2 - Chez l'homme :

Les premières études de la " cellularité " dans l'obésité humaine ont relevé que l'âge de début de l'obésité semble le corrélatif le plus sûr des formes hyperplasiques (15,20). Complétant les travaux de HIRSCH et KNITTLE, BROOK (4) a montré que toutes les obésités à début infantile n'étaient pas hyperplasiques, et que la recherche très précise de l'âge de début permettait d'attribuer aux seules obésités manifestes dès l'âge de un an un potentiel hyperplasiant indiscutable.

Dans une autre étude, BROOK (5) introduit la notion de période réceptive, pendant laquelle, des facteurs externes, et notamment hormonaux, seraient susceptibles d'induire une hyperplasie du tissu adipeux. Cette période s'étendrait de la trentième semaine de gestation à l'âge de 9 mois-1 an de vie extra-utérine.

Le but du présent travail a été :

- De confirmer les travaux de BROOK sur l'obésité infantile.
- De tenter d'aller au-delà, en recherchant quels pouvaient être les facteurs responsables de l'augmentation du nombre de cellules dans les obési-

tés apparues avant l'âge de un an.
On s'est attaché essentiellement à étudier si l'hyperplasie constatée dans les obésités induites à cet âge étaient dues à une suralimentation qui pourrait exister pendant cette période. Dans un autre temps, nous avons voulu voir si elle agissait seule, ou si d'autres facteurs, tels que l'hérédité ou le niveau nutritionel prénatal, pouvaient influencer la " cellularité " du tissu adipeux. Pour ce faire, nous avons étudié l'influence des antécédents familiaux, ainsi que l'influence du poids de naissance, conséquence d'une suralimentation maternelle pendant la grossesse (Les enfants nés de mères diabétiques ont été volontairement éliminés pour éviter l'écueil du rôle de l'hyperinsulinisme foetal sur la Masse Grasse.)

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

TECHNIQUE DE MESURE DE LA " CELLULARITE "

Il s'agit d'une méthode indirecte qui permet, quand on a la Masse Grasse et le volume moyen d'un adipocyte, d'établir le nombre approximatif d'adipocytes de l'organisme.

A - LA MESURE DE LA " CELLULARITE " COMPORTE LES TEMPS SUIVANTS :

- Apprécier la Masse Grasse par la méthode utilisant la mesure des plis cutanés.
- Evaluer le volume moyen adipocytaire sur un fragment de biopsie de tissu adipeux.
- Etablir, avec ces résultats, le nombre global d'adipocytes.

B - CALCUL DE LA MASSE GRASSE :

Une importante proportion du tissu adipeux se trouve dans le tissu sous-cutané, le lien entre son épaisseur et la Masse Grasse totale a été de longtemps envisagé, démontré et utilisé, bien que

cette mesure indirecte et complexe mérite discussion et qu'une attention particulière soit nécessaire.

- Mesure du pli cutané : celle-ci s'effectue avec un compas dont les caractéristiques ont été précisées par D.A.W. EDWARDS et coll. (8) pour obtenir une mesure précise et reproductible. Différents paramètres, susceptibles de modifier la précision des résultats, ont été étudiés :

  = La pression exercée par les mâchoires du compas.

  = La surface en contact avec le pli à mesurer.

  Ceci pour différents observateurs, compas et sujets sur les mêmes sites de mesure.

  Il ressort des différentes expériences effectuées, que la pression exercée par le compas influence non seulement la mesure du pli, mais aussi la constance avec laquelle les mesures peuvent être reproduites. L'effet de la surface est négligeable, en comparaison.

  Les meilleures mesures sont obtenues pour des pressions comprises entre 9 et 20 g/mm^2 (pression recommandée = 10 g/mm^2) et il importe que cette pression soit sensiblement constante pour différentes ouvertures des mâchoires du compas.

  Quant aux faces, en contact avec la peau, elles doivent être rectangulaires (côtés = 6 x 15 mm), avec bords et coins émoussés.

  Il faut également que cette mesure soit indolore, notamment pour les enfants, et les pressions les plus faibles seront préférées dans les limites de précision.

  Enfin, la précision requise pour la lecture sur le cadran, doit être donnée à 0.5 mm près et mieux à 0.1 mm.

Le compas qui satisfait ces différentes conditions, et que nous avons donc utilisé, est l'HARPENDEN CALIPER (BRITISH INDICATORS LTD, Sutton Road, St ALBANS, HRETS)

- Divers endroits du corps ont été choisis par divers auteurs sans que la validité de ces choix soit toujours objectivement démontrée.

Nous avons utilisé les sites proposés par DURNIN et RAHAMAN (7) pour les mesures de plis cutanés :

Lorsque le sujet est assis sur un tabouret, on mesure sur le côté droit du corps :

= Le pli bicipital : au milieu de la face ventrale du biceps, lorsque le bras repose en supination sur les cuisses.

= Le pli tricipital : au milieu de la face ventrale du triceps entre l'olécrâne et l'acromion, le membre supérieur pendant.

= Le pli sous-scapulaire : juste au-dessous de la pointe de l'omoplate selon un angle d'environ 45º par rapport à la verticale.

= Le pli sus-iliaque : juste au-dessus de la crête iliaque, sur la ligne axillaire moyenne.

- Evaluation quantitative de la Masse Grasse à partir de ces données.

Le principe, puis la démonstration dus à VON DOBELN (28) énoncent que le corps humain est composé d'une " Masse Maigre " de densité fixe (environ 1.10), et d'un pourcentage de tissu adipeux qui peut être apprécié en mesurant la densité totale du corps.

Ce pourcentage peut être calculé par l'équation de SIRI :

$$\text{Graisse } (\%) = \left[(4.95 / \text{Densité}) - 4.5\right] \times 100$$

Les problèmes techniques posés par la mesure de la densité, par immersion du sujet, ont conduit DURNIN et RAHAMAN (7) à établir une corrélation entre la densité et le pli cutané, en introduisant quelques coefficients correcteurs :

Si Y désigne la densité, X le logarithme de la somme des 4 plis cutanés en mm, les équations s'écrivent comme suit :

HOMMES : $Y = 1.1610 - 0.0632\ X$ S.E. $= \pm 0.0069$

FEMMES : $Y = 1.1581 - 0.0720\ X$ S.E. $= \pm 0.0096$

GARCONS : $Y = 1.1533 - 0.0643\ X$ S.E. $= \pm 0.0083$

FILLES : $Y = 1.1369 - 0.0598\ X$ S.E. $= \pm 0.0081$

Le pourcentage de tissu adipeux, calculé par cette méthode de mesure de la densité, constitue environ 16% du poids corporel. Mais l'erreur standard (S.E.) commise, dans l'appréciation du pourcentage de graisse avec ce calcul de densité, est de $\pm$ 3 à 3.5%.

C'est ainsi que BROOK (3) a testé un autre moyen pour obtenir la densité totale du corps de façon plus précise : il a utilisé la mesure de l'eau totale par méthode isotopique. Il a étudié la corrélation entre les deux méthodes pour donner plus de précision à la mesure de la densité du corps par l'intermédiaire des plis cutanés, d'utilisation plus simple, inoffensive et préférable comme méthode de routine. Ses travaux l'ont conduit à donner de nouvelles équations utilisables chez l'enfant:

GARCONS : Densité = 1.1690 - 0.0788 x logX

FILLES : Densité = 1.2063 - 0.0999 x logX

X étant la somme des mesures des 4 plis cutanés en mm.

Nous utiliserons donc ces équations pour le calcul de la Masse Grasse.

C - MESURE DES DIMENSIONS DES ADIPOCYTES

Il s'agit là, du dernier temps technique pour obtenir un nombre global d'adipocytes en calculant le rapport : Masse Grasse au poids d'un adipocyte.

- Prélévement du tissu adipeux.

La technique de HIRSCH et GALLIAN (18) a été adoptée en raison de son inocuité et de sa facilité; elle est indolore si les volumes de tissu prélevés sont faibles (le site de prélèvement choisi est la fesse). Après une anesthésie épicutanée, on prélève quelques fragments du tissu adipeux, par aspiration, à l'aide d'une aiguille de calibre 20 montée sur une seringue de 20 à 50 ml, étanche, où l'on crée une dépression.

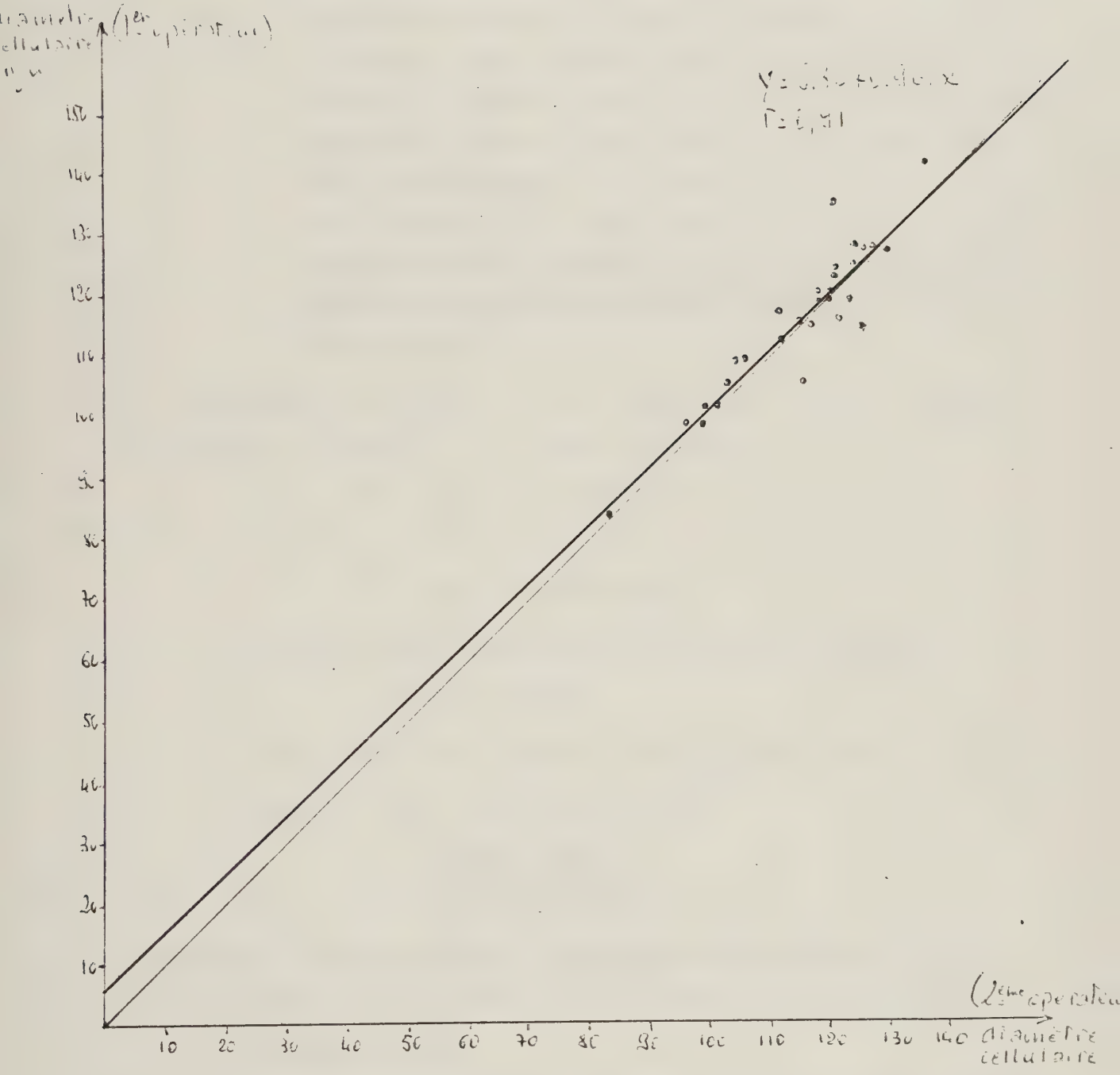
L'opérateur imprime quelques mouvements de va-et-vient dans le tissu adipeux sous-cutané.

Les fragments ainsi prélevés, sont mis dans du sérum physiologique et analysés immédiatement ou, congelés.

- On détermine alors, la taille cellulaire par la méthode de SJOSTROM et BJORNTORP (26) :

= Un fragment de tissu est fixé 7 minutes dans du formol à 15 %.

= On découpe ensuite, sous congélation, des tranches de 200 microns d'épaisseur qui sont déposées à plat sur une lamelle. La plus belle coupe est choisie et la lamelle porteuse est placée sur un cylindre creux rempli de liquide de RINGER, le tissu étant baigné



Corrélation entre 2 lectures sur même coupe, par 2 opérateurs différents.

FIG. 1.

par ce liquide. Le tout est monté sur lame.

= On mesure la taille des adipocytes à l'aide d'un micromètre. Au microscope, les adipocytes ont un aspect arrondi, plus ou moins déformé, on mesure le plus grand diamètre (paroi la plus fine en variant la mise au point) de tous les adipocytes vus dans le champs, sans choix. Seuls sont éliminés les adipocytes intéressés par le plan de coupe, si celui-ci empêche la mise au point sur le plus grand diamètre. Cent cellules sont comptées sur la coupe. Pour éviter l'effet de la polarisation de la lumière sur l'appréciation des limites cellulaires, cinquante cellules sont comptées dans deux directions perpendiculaires.

Le diamètre moyen $\bar{d}$ et le volume moyen $\bar{V}$ sont calculés sur un ordinateur Olivetti P 102 par la formule :

$$\bar{V} = \frac{\Pi}{6} (S^2 + \bar{d}^2) \bar{d}$$

S^2 étant la variance.

Le poids d'une cellule est donné par la formule :

$$p = \bar{V} \times \text{densité}$$

et l'on sait que : densité des triglycérides = 0.915.

Le nombre total d'adipocytes : N

$$N = \frac{\text{Masse Grasse}}{\text{Poids cellulaire}}$$

D - DISCUSSION CRITIQUE SUR LA TECHNIQUE D'APPRECIATION DE LA " CELLULARITE " ET LA VALEUR QUE L'ON PEUT LUI ACCORDER.

1 - La Masse Grasse

Pour sa mesure, on sait que l'on n'obtient qu'une

valeur approchée, à 7% près, par la méthode des plis cutanés.

En ce qui concerne cette mesure des plis cutanés, on s'accorde à dire que celle des 4 sites choisis, est très représentative de la Masse Grasse de l'individu (7, 11, 16).

Par ailleurs, nous avons déjà justifié le choix des équations de BROOK (3) pour obtenir une meilleure précision dans le calcul de la densité totale.

En fait, il n'existe pas d'autre bonne méthode, alliant précision satisfaisante, inocuité totale et facilité d'exécution. On n'a, cependant, qu'une approximation relative de la Masse Grasse.

2 - Taille des adipocytes

On n'obtient qu'une moyenne des dimensions des adipocytes du lieu de prélèvement.

- Technique d'appréciation de la taille des adipocytes.

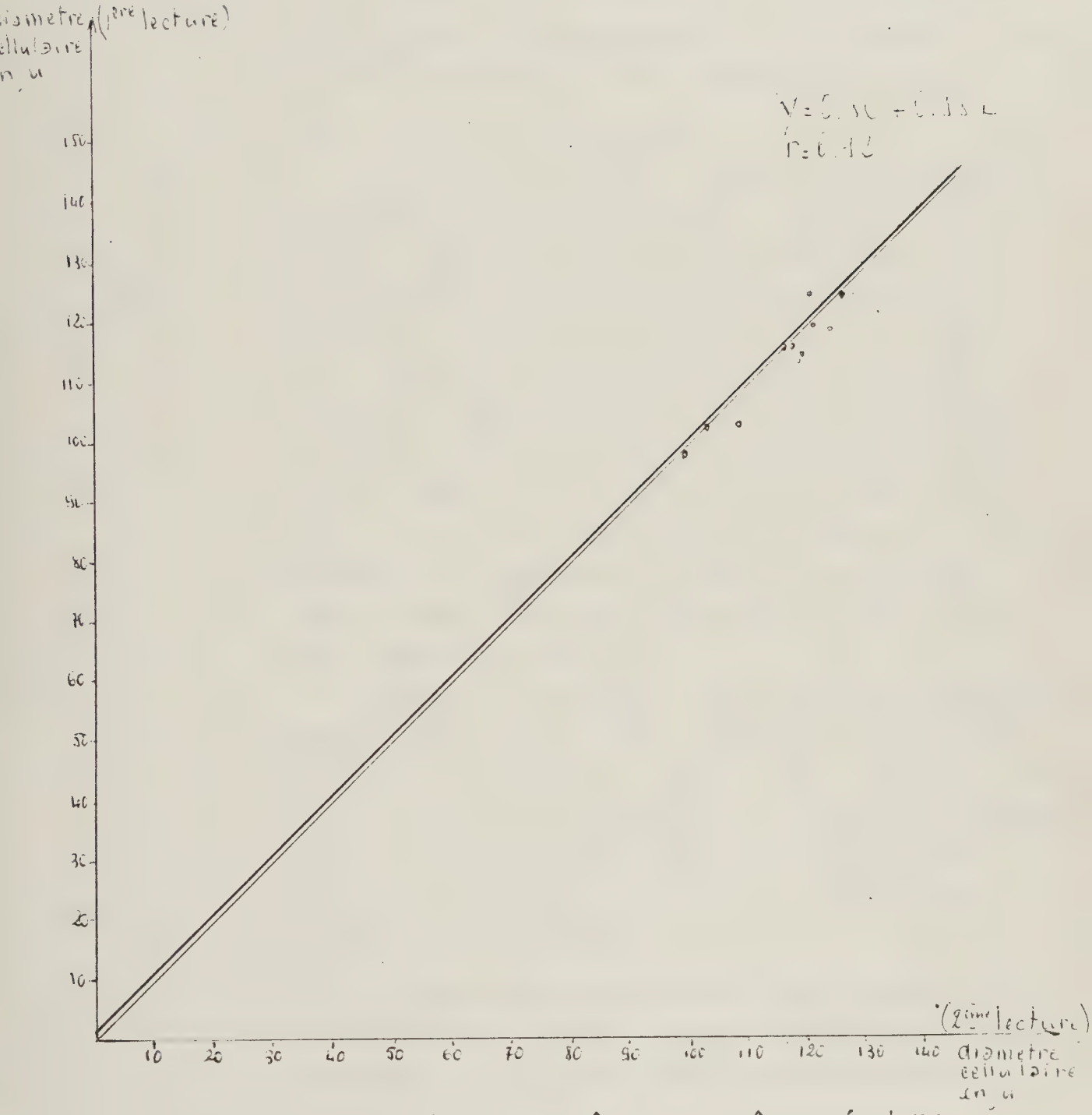
L'erreur faite sur cette mesure est minime, bien qu'il ne s'agisse pas d'une méthode entièrement objective, mais choisie pour sa simplicité et sa reproductibilité.

La fig.1 représente la droite de régression entre 2 mesures faites sur une même coupe, par 2 opérateurs différents. Son équation de régression est :

$y = 0.96x + 6.3$; $r = 0.91$ et $p < 0.001$

La corrélation est positive et de très bonne valeur.

La fig. 2 correspond à la droite de régression



Corrélation entre 2 lectures sur même coupe, même opérateur.

FIG. 2.

pour 2 lectures consécutives, sur une même coupe, par le même opérateur. Son équation de régression est :

$y = 0.98x + 1$; $r = 0.92$ et $p < 0.001$

La corrélation étant de même ordre de grandeur.

L'erreur relative commise est de l'ordre de 2 à 3% sur le diamètre et, de 7 à 8% sur le volume.

- Choix du lieu de prélèvement.

C'est dans ce domaine surtout, que la critique peut être la plus importante. La taille adipocytaire moyenne déterminée à partir d'un prélèvement unique est considérée comme représentative de la taille moyenne de l'ensemble des adipocytes. Or, on sait qu'il existe des différences de taille entre les adipocytes sous-cutanés et les adipocytes profonds, de même qu'entre les adipocytes sous-cutanés de différents endroits (13, 14, 25). Et, il n'est pas certain que le tissu sous-cutané de la fesse soit représentatif de l'ensemble. De plus, la contribution relative des différents sites dans la taille de la Masse Grasse est ignorée.

Certains ont multiplié les sites de prélèvements (25). Il est vrai que, plus on les multiplie, plus on approche d'une valeur réelle, mais, outre que l'on bute toujours sur l'approximation relative de la Masse Grasse, le choix des contributions relatives des différents sites de prélèvement à la Masse Grasse totale reste arbitraire.

La seule véritable mesure de la " cellularité " totale du tissu adipeux ne peut être obtenue qu'en expérimentation animale comme l'a fait HIRSCH (19).

Compte tenu de ces Incertitudes, le choix d'un site unique, qui s'est révélé opérationnel entre les mains de nombreux auteurs, nous a semblé préférable pour des raisons évidentes de facilité d'étude, mais il faut garder à l'esprit que le nombre d'adipocytes calculé n'est en fait qu'une valeur approchée, en relation avec le nombre réel d'adipocytes.

- SUJETS ETUDIES

Les 11 premiers enfants obèses, c'est-à-dire accusant une surcharge pondérale d'au moins 15% par rapport au poids théorique en fonction de la taille (d'après la courbe de croissance staturo-pondérale du CENTRE INTERNATIONAL DE L'ENFANCE à PARIS), admis dans le protocole général, font l'objet de ce travail.

Le recrutement et l'exploration clinique ont été effectués par les bons soins de Madame le Docteur BERNFELD, à sa consultation d'endocrinologie infantile du dispensaire de l'Assistance Publique, Rue du Chemin Vert à PARIS.

Dans tous les cas, nous nous sommes attachés à obtenir des renseignements précis concernant les paramètres que nous nous proposions d'étudier. Ils ont été recueillis par l'interrogatoire de la mère et, quand elles étaient disponibles, les données quantitatives des carnets de santé et des mesures scolaires. Enfin, des documents photographiques ont, parfois, servi de points de repères.

Ont surtout été étudiés : l'âge de début de l'obésité, l'alimentation de l'enfant, les antécédents familiaux d'obésité et le poids de naissance.

- L'âge réel du début de l'obésité a pu être établi dans tous les cas. En dépit d'une relative imprécision des renseignements recueillis, ce critère a été assez bien établi, de façon à distinguer 2 populations différentes :

= les obèses avant l'âge de un an,
= les obèses après l'âge de un an.

Cet âge de début a été celui à partir duquel, l'excès pondéral a atteint au moins 15% du poids théorique pour une même taille (la référence utilisée est la courbe de croissance staturo-pondérale du CENTRE INTERNATIONAL DE L'ENFANCE). Sinon, la comparaison de photographies de l'enfant, à différents âges, a permis d'objectiver l'âge de début de l'obésité.

- L'alimentation des enfants, en particulier pendant la première année, a également été étudiée au cours de cette enquête. Il aurait été intéressant de préciser l'apport calorique exact, mais cette donnée est pratiquement impossible à obtenir après quelques années.

Néanmoins, avec les renseignements que nous possédions, nous avons pu distinguer deux catégories d'enfants :

= ceux qui ont été suralimentés pendant la première année,
= ceux qui ont reçu une alimentation normale pendant cette période.

Ont été considérés comme suralimentés les enfants dont l'alimentation prescrite a été nettement dépassée, soit par interprétation de demande de l'enfant, soit par initiative de la mère (habitudes alimentaires familiales bien souvent). Dans quelques cas, l'alimentation prescrite était notoirement excessive.

- Les antécédents familiaux d'obésité ont été recherchés avec soins, par l'interrogatoire de la mère.
- Le poids de naissance a toujours été obtenu facilement.

R E S U L T A T S

Toutes les données chiffrées, concernant les enfants, ont été regroupées dans un premier tableau qui comprend les 11 observations numérotées par ordre alphabétique, avec le sexe et l'âge de ces enfants au moment de l'examen. Viennent ensuite les colonnes rapportant :

- Le poids de l'enfant, en kilogrammes, le jour de l'examen avec, au-dessous, l'excès pondéral exprimé en pourcentage par rapport à la taille.
- La taille réelle est donnée en centimètres et, au-dessous, est précisé, l'avance (>Nle), le retard (<Nle) ou la normalité (=Nle) par rapport à la courbe théorique en fonction de l'âge chronologique.
- Le poids de naissance est exprimé en kilogrammes.
- La Masse Grasse, en kilogrammes, est calculée à l'aide des équations de BROOK (3) à partir de la mesure

rations	Sexe	Age	Poids / Excès	Taille réel. / Normale	P.N. / T.N.	Masse Grasse	Volume Cellul.	Poids Cellul.	Nombre Cellul x10⁹
I.J.L. nº1	M.	12a.3m.	51Kg. / 25%	156.5cm / >Nle	3.4Kg / -	20.2Kg	1.031	0.945	21.4x10
I.L. nº2	F.	4a.2m.	17Kg / 20%	94cm / <Nle	2.7Kg / 49cm	5.9Kg	0.780	0.710	8.5x10
I.L. nº3	F.	4a.2m.	19Kg / 35%	94cm / <Nle	2.580Kg / 47cm	7.1Kg	0.734	0.660	I0.6xI
H.A. nº4	M.	9a.10m.	46.7Kg / 50%	139cm / =Nle	3.5Kg / 50cm	18.6Kg	1.112	1.020	I8.5xI
I.P. nº5	F.	11a.	57.5Kg / 60%	146.5cm / >Nle	4.5Kg / 50cm	27 Kg	1.002	0.92	29.5x1
R.S. nº6	F.	12a.	55.3Kg / 60%	146cm / =Nle	4Kg / 47cm	24 Kg	1.083	0.98	24.5x1
J.A. nº7	F.	14a.6m.	84.3Kg / 80%	154.5cm / Définitive <Nle	4.160Kg / -	36 Kg	1.209	1.10	32.5x1
J.C. nº8	F.	11a.6m.	40Kg / 35%	135cm / <Nle	2.980Kg / 48cm	14.7Kg	1.226	1.13	13.1x1
J.L. nº9	F.	12a.6m.	69Kg / 40%	159cm / >Nle	4.3Kg / -	32.2Kg	1.079	0.99	33x10⁹
Z.J. nº10	F.	7a.10m.	45.6Kg / 50%	137.5cm / >Nle	3.150Kg / -	18.7Kg	0.651	0.60	31x10⁹
I.C. nº11	F.	8a.10m.	42Kg / 40%	135.5cm / >Nle	2.950Kg /	17.8Kg	0.920	0.85	21.5x10

vations	Suralimentation précoce	Obésité précoce	Antécédents maternels	Antécédents paternels
BI.J.L. nº1	-	-	-	-
M.L. nº2	+	-	-	-
M.O. nº3	+	-	-	-
H.A. nº4	+	+	grand-mère grand-père mère	grand-mère père
M.P. nº5	+	+	grand-mère mère	grand-mère père
R.S. nº6	+	+	grand-mère mère	grand-père père
U.A. nº7	+	+	grand-mère grand-père mère	grand-mère père
U.C. nº8	-	-	grand-mère mère	-
U.L. nº9	+	+	-	grand-mère
Z.J. nº10	+	+	-	grand-père père
I.C. nº11	-	-	-	-

des plis cutanés. L'observation nº 7 fait exception, car la jeune fille était pubère et nous avons donc utilisé l'équation de DURNIN et RAHAMAN (7) pour les femmes.

- Le volume cellulaire moyen, en microlitres, est obtenu à partir de nos mesures de tailles des adipocytes.
- Le poids cellulaire moyen est donné en microgrammes.
- Enfin, le nombre d'adipocytes que nous avons calculé.

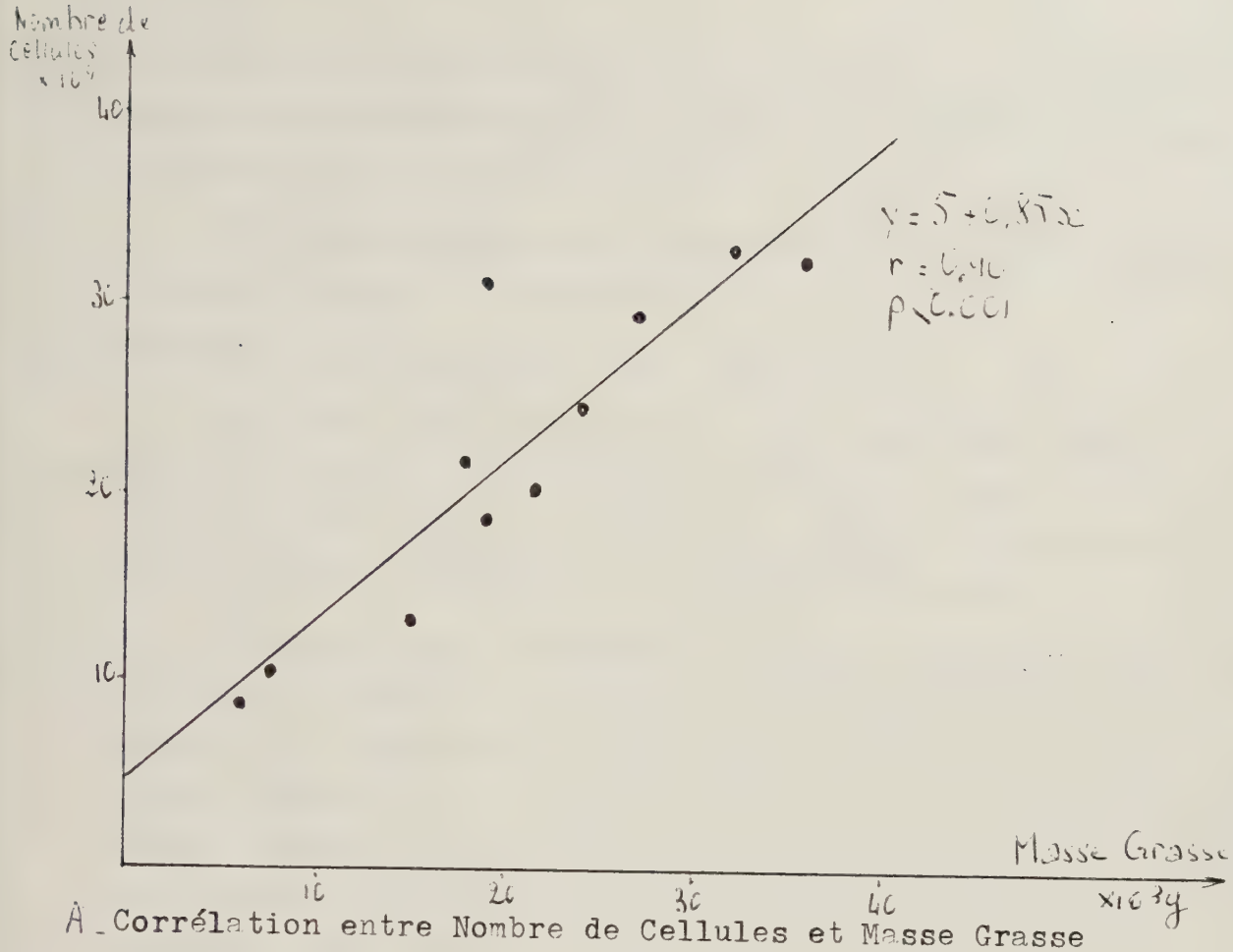
Un autre tableau rapporte l'existence (+) ou non (-) d'une suralimentation pendant la première année. La colonne suivante montre l'existence ou non d'une obésité avant l'âge de un an, à l'aide des mêmes signes. Les deux dernières colonnes révèlent les antécédents directs, maternels et paternels, d'obésités avec le lien de parenté. L'absence d'antécédent direct est traduite par le signe moins (-).

A - RELATION ENTRE LA MASSE GRASSE ET LES CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES DU TISSU ADIPEUX.

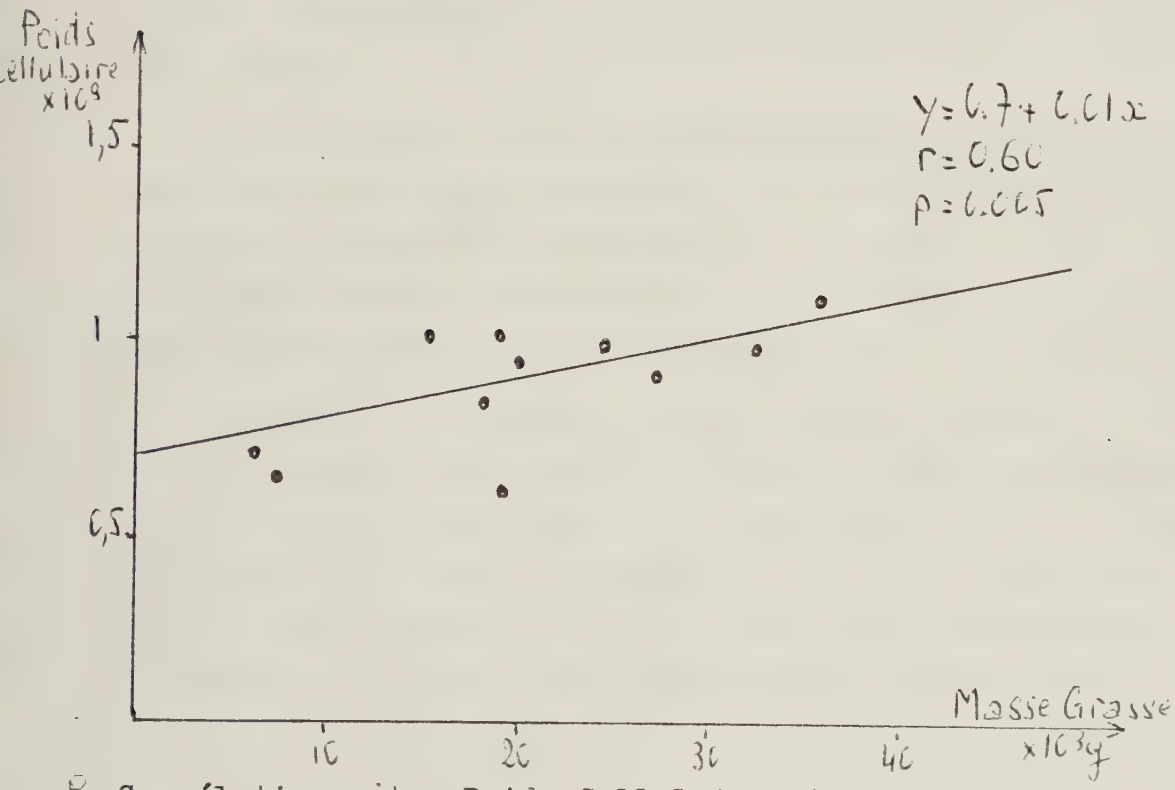
La figure 3 représente les corrélations entre le nombre d'adipocytes et la Masse Grasse (fig.3 A) d'une part, et le poids cellulaire et la Masse Grasse (fig.3 B) d'autre part.

On constate que la corrélation est significative entre le nombre de cellules et la Masse Grasse ($p < 0.001$). Alors que la corrélation est en limite de signification statistique ($p=0.05$) entre la taille cellulaire et la Masse Grasse.

Ainsi, chez l'enfant obèse, comme chez l'adulte obèse (1 , 15) on remarque que le nombre d'adipocytes est un élément plus déterminant que la taille cellulaire dans la constitution d'une Masse Grasse exagérée, alors que des corrélations inverses sont trouvées chez les sujets normaux (20). Une telle similitude, au niveau des



A - Corrélation entre Nombre de Cellules et Masse Grasse



B - Corrélation entre Poids Cellulaire et Masse Grasse

FIG. 3.

résultats, permet de penser qu'il existe des analogies dans l'évaluation de la Masse Grasse, en dépit de méthodes différentes employées chez l'enfant et l'adulte.

Elle suggère également l'importance du facteur " nombre de cellules " dans le développement de l'obésité.

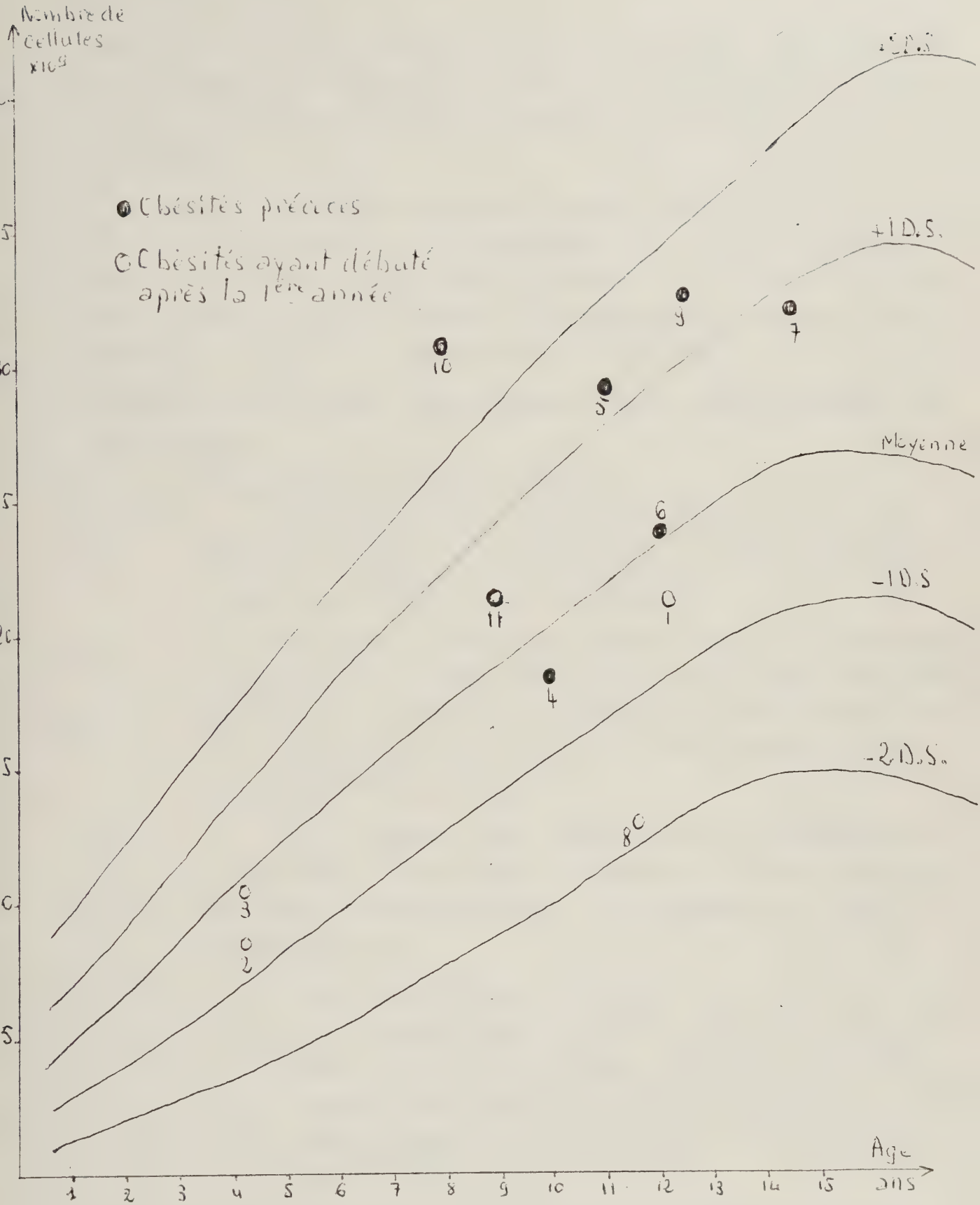
B - CRITERES D'APPRECIATION DE LA " CELLULARITE "

Le nombre d'adipocytes ayant été établi pour chacun des sujets, il restait à en apprécier le caractère normal ou non. Or, il n'a pas été possible d'établir la courbe de croissance normale du nombre d'adipocytes au cours de l'enfance.

Force est donc, d'utiliser la courbe donnée par BROOK (4) où la " cellularité " est exprimée par rapport à l'âge chronologique. Ce diagramme fixe les limites de normalité, avec Déviations Standards (D.S.), mais ne permet pas de distinguer le caractère normal ou non d'un nombre d'adipocytes d'un sujet donné, sauf lorsque ce nombre dépasse de 2 D.S. la courbe moyenne. Ce diagramme est reproduit sur la fig. 4.. De son observation, il ressort une progression, grosso modo, linéaire de la " cellularité " entre 1 et 15 ans.

Si on reporte les points correspondant à nos observations numérotées, en ronds pleins les obésités avant un an, en ronds clairs les obésités postérieures, on s'aperçoit alors, que seuls 3 de nos cas sont situés au-delà de + 1 D.S.;ce qui peut être insuffisant pour affirmer une hyperplasie, en valeur absolue.

Cependant, il apparait des différences entre la taille réelle et la taille théorique par rapport à l'âge chronologique des sujets observés, modifiant ainsi leur âge réel. Or, la définition de l'obésité se fait par rapport à la taille, aussi nous semblerait-il plus logique d'avoir un autre mode d'expression de la " cellularité " que l'âge chronologique. L'âge théorique, en fonc-



Nombre d'adipocytes en fonction de l'âge des enfants (D'après BROOK)

FIG. 4.

tion de la taille ou, l'âge osseux, nous paraitrait plus indiqué pour exprimer la " cellularité ". Un tel mode d'expression modifierait la place des points représentatifs de nos malades sur le diagramme.

Comme il n'est pas possible d'établir pour chaque observation s'il existe réellement une hyperplasie, on n'a donc pas utilisé de données individuelles, mais de groupes. Par la suite, la répartition des sujets a été étudiée par rapport à la moyenne d'une population normale et de ses limites de confiance.

C - RECHERCHE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE UNE HYPERPLASIE DU TISSU ADIPEUX.

1 - Date d'apparition de l'obésité :

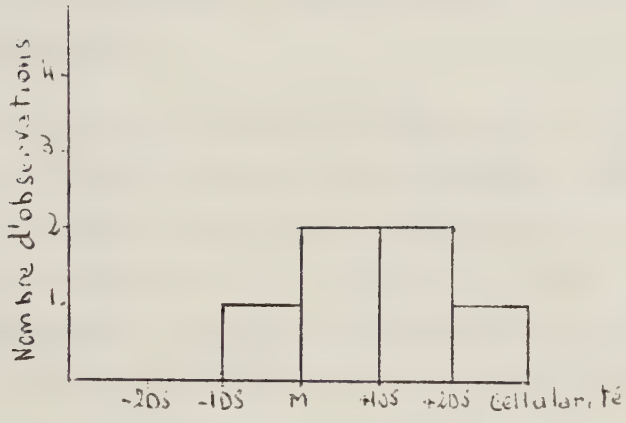
Nous avons cherché à vérifier les assertions de BROOK (4) concernant l'influence de la précocité d'apparition de l'obésité sur l'hyperplasie.

En effet, on constate, sur la fig. 4, que les points représentant les obésités apparues avant l'âge de un an, se situent, en général, au-delà de la courbe moyenne, et si l'obésité est postérieure,les points correspondants se répartissent en deçà.

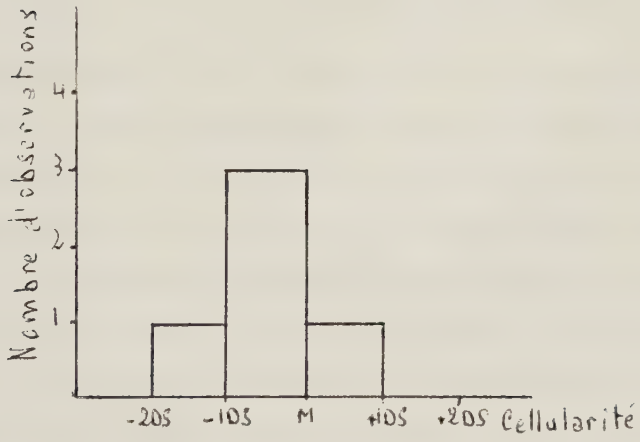
Si on exprime cette répartition sur 2 histogrammes (fig. 5 A) où l'on reporte le nombre d'observations par tranches de répartition sur le diagramme de la fig. 4, on observe que :

- Pour les obésités précoces;

Le plus grand nombre de cas se répartit au-delà de la moyenne, selon une courbe gaussienne, avec un maximum à + 1 D.S. Par ailleurs, il n'existe aucun point au-dessous de - 1 D.S. La médiane est déplacée vers la droite.



Obésités avant 1 an



Obésités après 1 an

Distribution de nos sujets, par rapport à la " cellularité " normale, en fonction de la date.

FIG. 5.

- Pour les obésités après 1 an;

La courbe est aussi gaussienne avec un maximum entre M (Moyenne) et - 1 D.S, et il n'y a pas d'observation au-delà de + 1 D.S. La médiane est déplacée vers la gauche.

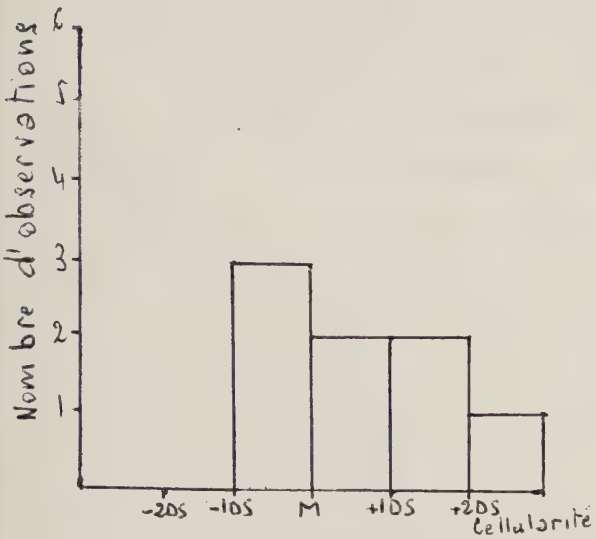
Ces résultats recoupent ceux de BROOK (4) obtenus sur un plus grand nombre de sujets.

On peut donc conclure que, l'apparition d'une obésité avant l'âge de un an est un facteur d'hyperplasie. Néanmoins, l'existence d'obésités précoces ayant des " cellularités " faibles et, à l'inverse, des " cellularités " ayant tendance à être élevées pour des obésités tardives, conduit à envisager d'autres facteurs d'hyperplasie que la précocité d'apparition de l'obésité.

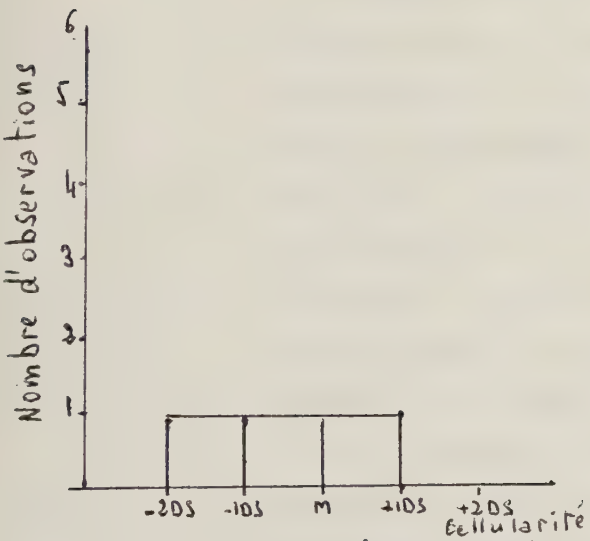
2 - Influence de la suralimentation :

Nous avons transcrit les résultats sous formes d'histogrammes (fig. 6.). Les 2 histogrammes de la fig. 6.A correspondent aux enfants suralimentés et, aux non suralimentés pendant la lère année. Ils rapportent le nombre d'observations par tranches de " cellularités ", en fonction de la courbe Moyenne et Déviations-Standards, où elles se situent sur le diagramme de la fig. 4.

On constate alors, que pour la suralimentation, on n'a pas de courbe gaussienne comme on en observait pour la précocité de l'obésité. Néanmoins nous devons d'ores et déjà émettre une réserve à propos des observations nº 2 et 3 concernant des petites jumelles univitellines : En effet, leurs " cellularités " se situent entre M et - 1 D.S sur le diagramme des suralimentés pendant la lère année; or, ces deux fillettes sont devenues obèses après la lère année et, il faut souligner qu'elles avaient de

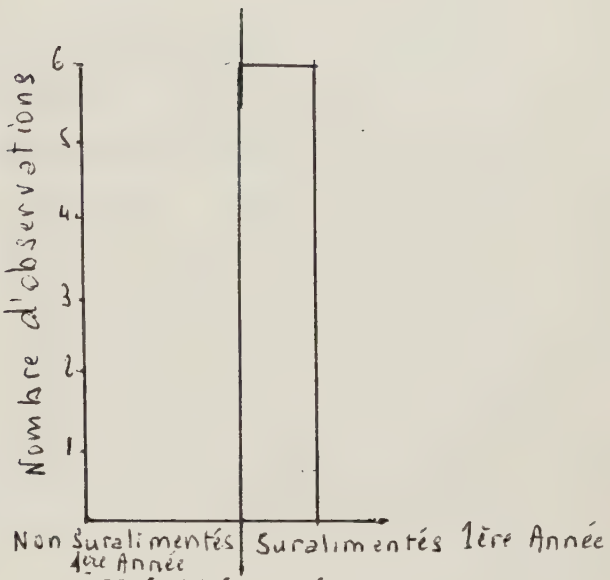


Suralimentés pendant
la lère Année

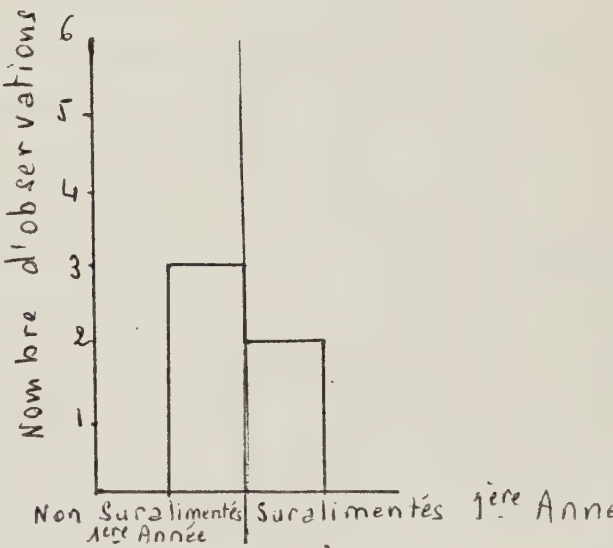


Non Suralimentés pendant
la lère Année

FIG. 6.A



Obésités précoces



Obésités après1 an

FIG. 6.B

Distribution de nos sujets, par rapport à la "cellularité " normale,
en fonction de la suralimentation.

petits poids de naissance. Ces 2 observations appellent d'autres remarques sur lesquelles nous reviendrons dans la discussion.

Il n'en reste pas moins que, sur notre échantillon de faible taille ces 2 cas modifient sensiblement le profil de l'histogramme des suralimentés précoces et que, si l'on soustrait ces 2 cas, la courbe parait gaussienne.

Ce que l'on peut dire sur les 2 histogrammes de la fig. 6.A, est que, dans l'ensemble, celui des suralimentés de la 1ère année est déplacé vers la droite, alors que l'autre, rapportant les observations d'enfants non suralimentés pendant cette période, se trouve plutôt déplacé vers la gauche, mais il faut dire que la correspondance est moins bonne.

Les histogrammes de la fig. 6.B montrent la répartition de nos observations, selon que les enfants ont été ou non suralimentés pendant la 1ère année : Ceci pour les obésités précoces et les obésités apparues après un an.

On constate alors, que la suralimentation précoce correspond moins bien que la non suralimentation,à 2 observations près. Elles concernent les jumelles dont nous avons déjà parlé. (Obs. 2 et 3). En effet, ces 2 cas modifient le profil de l'histogramme des obésités apparues après un an (sur cette figure, ces observations constituent 2 cas de suralimentation pendant la 1ère année). Hormis ces 2 observations, on constate que les 6 observations d'obèses précoces correspondent à une suralimentation pendant la 1ère année et, à l'inverse, les trois observations d'enfants non suralimentés pendant la 1ère année ont une obésité postérieure à cette période.

Donc, si on considère les résultats globaux, la suralimentation parait être un facteur moins puissant, pour déplacer les courbes de " cellularités ", que la précocité d'apparition de l'obésité. Cependant, si on soustrait les observations des jumelles, la correspondance est meilleure.

En conclusion, on peut penser que la suralimentation précoce joue un rôle dans l'induction de " cellularités " fortes mais, il est difficile de dissocier suralimentation et obésité précoce, car les deux vont de pair.

Néanmoins, si on compare les histogrammes des fig. 5 et 6.A, on constate que la correspondance n'est pas parfaite, ce qui suggère la prise en considération d'autres facteurs.

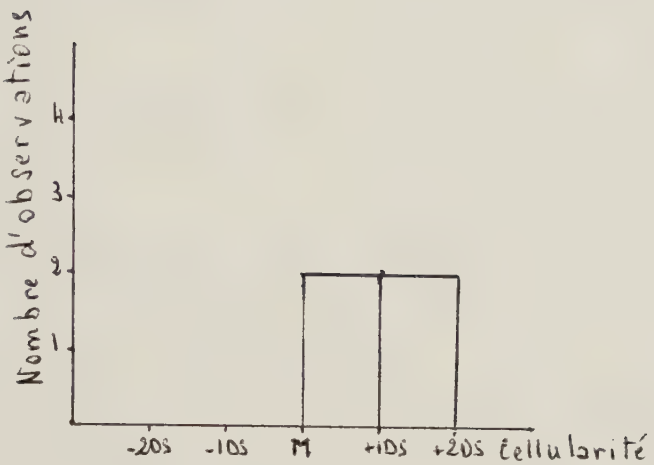
3 - Le poids de naissance :

BROOK (5) fixe une période, s'étendant de la 30 ème semaine de gestation à l'âge de 9mois - 1 an, où la croissance numérique des adipocytes est influencée par des facteurs exogènes.

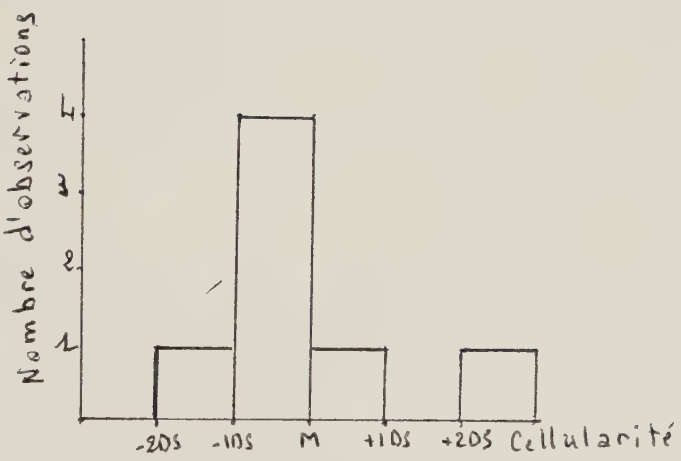
Dans la mesure où le poids de naissance reflète l'alimentation foetale, chez l'enfant issu de mère normale sur le plan endocrinien, nous avons cherché à savoir si le poids de naissance modifiait le profil des courbes. Pour ce faire, nous avons étudié la répartition de la " cellularité " selon que le poids de naissance est supérieur ou inférieur à 4 kg (Fig.7). Cette limite peut paraître arbitraire, mais nous avons voulu isoler les enfants franchement gros à la naissance, et une limite inférieure, comme 3.5 kg est moins parlante.

La fig.7 montre que l'histogramme des poids de naissance supérieurs à 4 kg est déplacé vers la droite.

La distribution de la " cellularité " des enfants dont le poids de naissance est inférieur à 4 kg, surtout ceux de petits poids de naissance(cf. 1er tableau et



Poids de naissance supérieur
à 4Kg



Poids de naissance inférieur
à 4Kg

FIG. 7

Distribution de nos sujets, par rapport à la " cellularité " normale, en fonction du poids de naissance.

fig.7), est plutôt déplacée vers la gauche. Néanmoins, on voit dans ce deuxième histogramme 2 observations au-delà de la moyenne, mais surtout une dont la"cellularité" est supérieure à 2 D.S., ce qui suggère que le rôle du poids de naissance n'est que partiel.

En conclusion : le poids de naissance semble modifier la répartition de la " cellularité ", mais il est possible que ce soit sous l'influence de la précocité d'apparition de l'obésité.

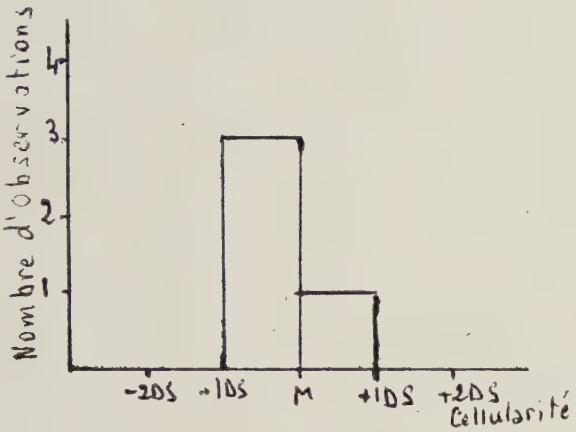
4 - Antécédents familiaux directs d'obésités :

On a recherché s'il existait une corrélation entre fortes " cellularités " et antécédents directs d'obésités; des arguments pour un facteur génétique de l'hyperplasie pouvaient être trouvés. Cependant, il faut émettre quelques réserves, car le rôle des antécédents peut être la traduction d'un facteur génétique, mais aussi,traduire des habitudes alimentaires particulières.

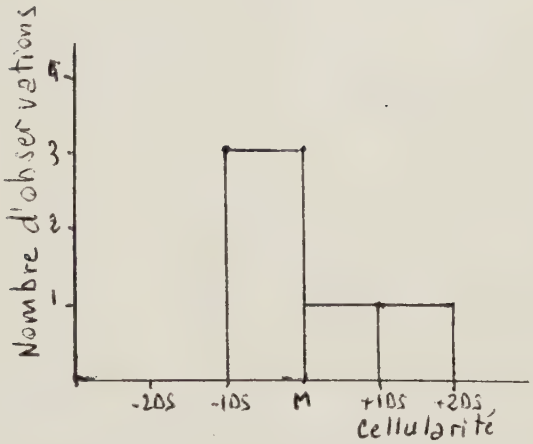
Sur la fig.8, nous avons présenté la répartition de la " cellularité " en fonction de l'existence ou de l'absence d'antécédents directs et notamment parentaux;

Les histogrammes montrent un décalage vers les fortes " cellularités " lorsqu'il existe des antécédents directs (parents et grands-parents), moins net , cependant, si l'on n'étudie que les antécédents parentaux.

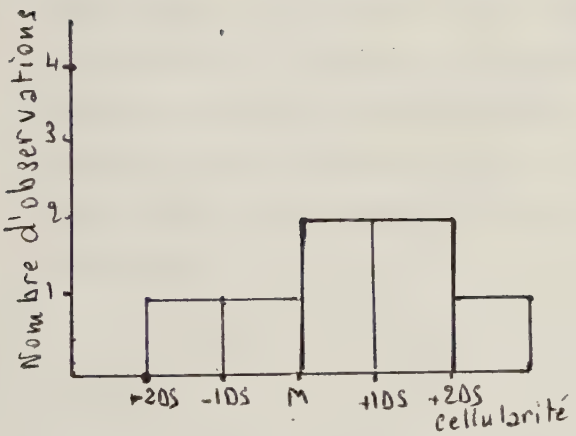
Ainsi donc, si l'on compare la présence d'antécédents directs, la courbe semble décalée vers les fortes " cellularités " sans être néanmoins un facteur déterminant, alors qu'il n'existe pas de forte " cellularité " s'il n'y a aucun antécédent direct. On peut simplement dire que c'est plus la présence d'antécédents directs, que le fait qu'ils soient parentaux, qui semble influencer la répartition de la " cellularité ".



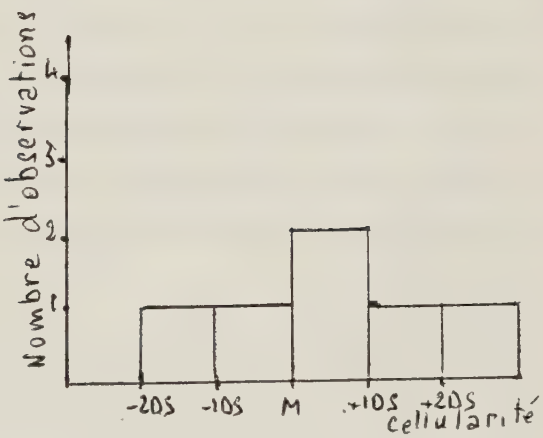
Aucun Antécédent direct d'Obésité



Parents non Obèses



Antécédents directs d'Obésités



1 des parents, au moins, est Obèse

FIG. 8.

Distribution de nos sujets, par rapport à la " cellularité " normale, en fonction des antécédents familiaux.

D I S C U S S I O N

Nous avons déjà émis les réserves qui s'imposaient à propos de la technique d'appréciation de la " cellularité ".

En fait, notre étude n'est qu'un travail préliminaire donnant des indications de tendances à propos de la responsabilité de certains facteurs susceptibles d'induire une hyperplasie du tissu adipeux. La faiblesse numérique de notre échantillon ne nous a pas permis de nous livrer à une exploitation statistique. Une étude plus approfondie, sur un grand nombre d'individus, est en cours.

Parmi ces indications, on peut considérer que certaines peuvent prendre valeur de démonstration, car elles viennent confirmer des résultats de travaux antérieurs. En effet, nous n'avons observé des " cellularités " élevées que parmi les enfants ayant été obèses avant l'âge de 9 mois- 1 an, ainsi que l'avait suggéré BROOK.

Quant au mode d'expression de la " cellularité ", nous avons déjà fait remarquer que nous la jugions sur une courbe établie en fonction de l'âge chronologique. Or, on définit l'obésité par rapport à la taille d'un individu. Il nous semblerait plus logique de prendre un âge théorique correspondant à la taille ou l'âge osseux, mais en l'absence de tout moyen de comparaison, elle nous a été impossible.

Quoiqu'il en soit, les histogrammes concernant le rôle de la précocité de l'obésité sur l'hyperplasie sont superposables à ceux de BROOK (5), et rendent hautement probable qu'une limite temporelle existe pour un développement exagéré du nombre d'adipocytes.

Néanmoins, si cette notion est valable pour le groupe, un certain nombre échappe à la règle. En effet, si l'on ne trouve pas d'obésité tardive qui soit hyperplasique, il existe un nombre non négligeable d'obèses précoces qui aient un nombre normal de cellules, voire infra-normal. Ce qui nous amène à discuter du rôle des autres facteurs que nous nous sommes proposés d'étudier:

- Liaison entre suralimentation précoce et obésité précoce, et influence sur la " cellularité " :

  Nous avons vu que si l'on enlève les observations des jumelles, tous les enfants qui ont été suralimentés pendant la première année sont aussi obèses précoces et ces deux facteurs sont indissociables. D'où l'importance d'étudier ces deux cas particuliers :
  Il s'agit de jumelles univitellines, et, pour une même taille, accusent une différence pondérale de 2 kg (Obs. nº2 et 3). A ce sujet, nous remarquons qu'il existe une différence de 1.2 kg, dans l'appréciation

de la Masse Grasse, en faveur de l'enfant la plus grosse; on peut donc penser que notre technique d'appréciation de la Masse Grasse est satisfaisante.

Un autre trait intéressant de la confrontation de ces 2 observations concerne l'influence de la suralimentation : en effet, la jumelle la plus petite à la naissance a été celle qui " a réclamé " davantage (et qui, de ce fait, a été plus suralimentée que sa soeur), accuse une surcharge pondérale de plus de 2 kg que sa soeur, une Masse Grasse et un nombre d'adipocytes supérieurs.

On peut donc considérer, dans ce cas, que l'enfant actuellement la moins grosse est un témoin par rapport à l'autre jumelle. On peut alors dire, que cette dernière a développé une hyperplasie relative, en dépit d'une hypotrophie foetale plus importante, et que le facteur suralimentation précoce a joué un rôle fondamental. On peut même envisager que l'hypotrophie foetale a, en quelque sorte, retardé l'apparition de l'obésité, et de ce fait, empêché la constitution d'une hyperplasie franche. Il serait intéressant de voir le devenir de la " cellularité " chez de tels sujets, car actuellement, elle est appréciée par rapport à l'âge chronologique, or, leur taille correspond à un âge inférieur à celui-ci.

- Liaison entre poids de naissance et " cellularité ":

Dans notre échantillon, les enfants, de poids de naissance supérieur à 4 kg , ont tendance à être hyperplasiques. Ce qui se justifie, si on considère que la Masse Grasse excédentaire, à cet âge, est due à une

augmentation de la " cellularité ". Mais, en fait, ces enfants ont été aussi suralimentés pendant la 1ère année et, nous ne disposons pas de témoins non suralimentés pour affirmer aver certitude qu'il s'agit là, d'un facteur évident d'hyperplasie.

A l'inverse, avec l'exemple des jumelles, nous avons vu qu'un petit poids de naissance semble " protéger " contre une hyperplasie, en retardant l'apparition d'une obésité induite par une suralimentation précoce. Mais, l'observation nº 10 montre que cette " protection " n'est que partielle, car cette enfant avait un poids de naissance de 3.150 kg et, a développé une hyperplasie franche, avec une " cellularité " au-delà de 2 D.S. L'explication se trouve dans une suralimentation notoire; en effet, cette fillette présentait un bec de lièvre et a reçu une alimentation liquide, mais franchement excessive, pendant la 1ère année. Cet exemple souligne l'importance des erreurs alimentaires dans l'induction de fortes " cellularités "

- La dernière indication de tendance concerne l'étude des antécédents familiaux directs d'obésité. On a noté une tendance à l'hyperplasie chez les sujets issus de ces familles.

A l'inverse, la " cellularité " reste moyenne, lorsqu'il n'existe pas d'antécédents directs.

Nous ne pouvons néanmoins pas conclure cependant, qu'il s'agit d'un facteur génétiquement transmis ou qu'il s'agit d'habitudes familiales de suralimentation et, notamment pendant la 1ère année.

Notre attention a été retenue par les 2 observa-

tions qui présentent des antécédents directs et dont la " cellularité " est inférieure à la moyenne :

= L'observation nº 4 est d'ailleurs paradoxale. La " cellularité " est comprise entre M et - 1 D.S et, pourtant, il s'agit d'un obèse de la 1ère année, qui a été suralimenté, de poids de naissance moyen 3.500 kg et présentant des antécédents directs bilatéraux d'obésité familiale.

On peut penser que le mode d'expression de la " cellularité " est ici défaillant, ou bien que d'autres facteurs modifiant la " cellularité " doivent être pris en considération.

= L'observation nº 8 a une " cellularité " comprise entre - 1 D.S et - 2 D.S. Dans ce cas, plusieurs raisons peuvent être invoquées : Il n'existe que des antécédents unilatéraux d'obésité (maternels), mais surtout, il s'agit d'une obésité tardive (5 ans) non suralimentée pendant la première année et de poids de naissance inférieur à 3 kg. C'est-à-dire, autant de facteurs contribuant à diminuer la " cellularité ".

A l'inverse, on peut s'étonner de trouver une " cellularité " comprise entre M et + 1 D.S pour l'observation nº 11, car cette enfant réunissait, pour notre étude, toutes les raisons pour avoir une " cellularité " plutôt basse. En effet, son obésité est postérieure à la 1ère année, elle n'a pas été suralimentée pendant cette période, son poids de naissance est inférieur à 3 kg et, on ne retrouve aucun antécédent direct d'obésité. Là aussi il semble que les critères de " cellularité " pour l'âge chronologique s'avèrent insuffisants ou encore, qu'il faille penser à rechercher d'autres facteurs influençant la " cellularité ".

C O N C L U S I O N S

Dans ce travail, nous avons participé à la mise au point d'un protocole d'étude des facteurs responsables de l'hyperplasie du tissu adipeux, dont nous rapportons les résultats préliminaires.

L'intérêt, d'une telle étude, est de mieux comprendre les mécanismes susceptibles de modifier le nombre des adipocytes; ce nombre, définissant la " cellularité ", est un facteur déterminant des fluctuations de la Masse Grasse; il apparaît donc doué d'un rôle étiopathogénique et semble non dépourvu d'incidences pronostiques dans l'obésité (en effet, les obèses hyperplasiques sont plus difficiles à faire maigrir et récidivent plus facilement après amaigrissement) : une meilleure connaissance des facteurs de production de l'hyperplasie débouche sur une notion thérapeutique, notamment préventive.

Nous avons, dans le même temps, participé à la mise au point des techniques d'évaluation de la " cellularité " chez l'enfant et discuté la signification d'une telle notion.

Malgré le faible nombre d'observations dont nous disposons, et qui a rendu impossible une étude statistique, nous pouvons avancer quelques conclusions provisoires, tirées de ce travail préliminaire :

1 - Nous confirmons le lien existant entre la précocité de l'apparition du surpoids (avant l'âge de un an) et la tendance à l'hyperplasie de l'enfant obèse. nos résultats reproduisent ceux d'une étude similaire trouvée dans la littérature, et apportant un argument en faveur de la théorie selon laquelle, la multiplication cellulaire est influençable par des facteurs exogènes pendant une période précoce de la vie, appelée période réceptive (4). Toutefois, faute d'une connaissance réelle de la courbe du développement cellulaire de l'enfant normal, la définition même de l'hyperplasie à cet âge demeure incertaine.

2 - Parmi ces facteurs, il semble qu'un rôle puisse être attribué à :

- La suralimentation pendant la première année qui provoque à la fois une obésité précoce et une tendance à l'hyperplasie. Même en l'absence d'obésité précoce (définie uniquement sur des critères pondéraux), la suralimentation pendant la première année semble très fortement impliquée dans le développement d'une hyperplasie au moins relative.

- Le poids de naissance :
  Chez des enfants hypotrophiques, une alimentation intensive n'induit pas d'hyperplasie. Nos résultats ne permettent pas, cependant, de conclure à l'existence d'une relation positive entre le poids de naissance et la " cellularité ". Tout au plus, peut-on remarquer que les faibles poids de naissance (inférieurs à la normale) semblent retarder l'âge d'apparition de l'obésité,et s'opposer aux effets hyperplasiants de la suralimentation précoce.

- Les antécédents familiaux d'obésité :
  Il y aurait un lien apparent entre l'existence d'antécédents familiaux d'obésité et la " cellularité ", cependant l'influence des antécédents sur l'alimentation du jeune âge est très forte, rendant équivoque la nature de ce lien.

Quoiqu'il en soit, le caractère multifactoriel de l'hyperplasie du tissu adipeux doit être souligné (d'autres facteurs que ceux étudiés pouvant être également impliqués); l'intrication des facteurs est telle, qu'il semble difficile de distinguer les parts relatives de chacun d'entre eux; néanmoins, la suralimentation précoce semble être, de loin, l'élément essentiel.

Sur le plan thérapeutique, cette constatation laisse penser que l'éducation des mères et la promotion d'une alimentation rationnelle du premier âge représentent, peut-être, le meilleur traitement préventif d'un certain nombre d'obésités de l'enfance ou de l'âge adulte, par leur double action sur le développement de la " cellularité " du tissu adipeux et les conditionnements alimentaires.

REFERENCES

1 - BJORNTORP P. and SJOSTROM L. Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. Metabolism, 1971, 20, 703.

2 - BRAY G. A. Measurement of subcutaneous fat cells from obese patients. Ann. Int. Med. 1970, 73, 565.

3 - BROOK C. G. D. Determination of body composition of children from skinfold measurements. Archs. Dis. Childh. 1971, 46, 182.

4 - BROOK C. G. D. Relation between age of onset of obesity and size and number of adipose cells. Br. Med. J. 1972, 2, 25.

5 - BROOK C. G. D. Evidence for a sensitive period in adipose-cell replication in man. Lancet, 1972, 2, 624.

6 - CHEEK D. B., GRAYSTONE J. E. and READ M. S. Cellular growth, nutrition and development. Pediatrics, 1970, 45, 315.

7 - DURNIN J. V. G. A. and RAHAMAN M. M. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. Br. J. Nutr. 1967, 21, 681.

8 - EDWARDS D. A. W., HAMMOND W. H., HEALY M. J. R., TANNER J. M. and WHITEHOUSE R. H. Design and accuracy of calipers for measuring subcutaneous tissue thickness. Br. J. Nutr. 1955, 9, 133.

9 - FORBES G. B. Methods for determining composition of the human body. With a note on the effect of diet on body composition. Pediatrics, 1962, 27, 477.

10 - FRIIS-HANSEN B. Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. Pediatrics, 1971, 47, 264.

11 - GARN S. M. Selection of body sites for fat measurement. Science 1957, 123, 550.

12 - GARN S. M. and HASKELL J. A. Fat thickness and developmental status in childhood and adolescence. J. Diseases Child. 1960, 99, 746.

13 - GOLDRICK R.B. and MAC LOUGHLIN G. M. Lipolysis and lipogenesis from glucose in human fat cells of different fat cells. Effect of Insuline, Epinephrine, Theophylline. J. Clin. Invest. 1970, 49, 1213.

14 - GUY-GRAND B. et CASALIS P. Effect of adipose cell size on lipolysis of human adipose tissue in vitro. 8th. Ann. Meeting E. A. S. D. MADRID 1972.

15 - GUY-GRAND B., REBUFFE-SCRIVE M. et SITT Y. Adipose tissue cellularity in hundred obese women. Correlation with hyperplasia. Eur. J. Clin. Invest. A paraître 1974.

16 - HAMMOND W. H. Measurement and interpretation of subcutaneous fat, with norms for children and young adult males. Brit. J. Prev. Soc. Med. 1955, 9, 201.

17 - HEALD F. P.,HUNT E.E., SCHWARTZ R., COOK C. D., ELLIOT O. and BENO VAJDA. Measures of body fat and hydration in adolescent boys. Pediatrics, 1963, 29, 226.

18 - HIRSCH J. and GALLIAN E. Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. J. Lipid. Res. 1968, 9, 110.

19 - HIRSCH J. and HAN P. W. Cellularity of rat adipose tissue : effects of growth, starvation, and obesity. J. Lipid. Res. 1969, 10, 77.

20 - HIRSCH J. and KNITTLE J. L. Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. Fed. Proc. 1970, 29, 1516.

21 - KNITTLE J. L. and HIRSCH J. Effect of early nutrition on the development of rat epididymal fat pads : cellularity and metabolism. J. Clin. Invest. 1968, 47, 2091.

22 - LEMONNIER D. Effect of age, sex, and site on cellularity of the adipose tissue in mice and rats rendered obese by a high-fat diet. J. Clin. Invest. 1972, 51, 2907.

23 - RUEDA-WILLIAMSON R. and ROSE H. E. Growth and nutrition of infants. The influence of diet and other factors on growth. Pediatrics, 1962, 28, 639.

24 - SALANS L. B., HORTON E. S. and SIMS A. H. Experimental obesity in man : cellular character of the adipose tissue. J. Clin. Invest. 1971, 50, 1005.

25 - SALANS L. B., CUSHMAN S. W. and WEISMANN R. E. Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in non obese patients. J. Clin. Invest. 1973, 52, 929.

26 - SJOSTROM L., BJORNTORP P. and VRANA J. Microscopic fat cell size measurements on frozen-cut adipose tissue in comparison with automatic determination of osmium-fixed fat cells. J. Lipid. Res. 1971, 12, 521.

27 - TANNER J. M. and WHITEHOUSE R. H. Standards for subcutaneous fat in british children. Percentiles for thickness of skinfolds over triceps and below scapula. Brit. Med. J. 1962, 1, 446.

28 - VON DOBELN W. Acta. Physiol. Scand. 1956, 37, suppl. 126.